

Année 1925

THÈSE

198

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

Prosper DUNAUD

Né le 14 Novembre 1898 à Olliergues (Puy-de-Dôme)

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DES

PREPARATIONS OPOTHERAPIQUES

Président de Thèse : M. le Professeur ACHARD

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1925

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1925

THÈSE

N° _____

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

Prosper DUNAUD

Né le 14 Novembre 1898 à Olliergues (Puy-de-Dôme)

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DES

PREPARATIONS OPOTHERAPIQUES

Président de Thèse : M. le Professeur ACHARD

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

—
1925

I. — PROFESSEURS

MM.

NICOLAS.

GUNÉO.

Ch. RICHET.

N...

DESGREZ.

BEZANÇON.

BRUMPT.

Marcel LABBÉ.

SICARD.

LECÈNE.

LETULLE.

PRENANT.

RICHAUD.

CARNOT.

Léon BERNARD.

BALTHAZARD.

MÉNÉTRIÉR.

ROGER.

GILBERT.

CHAUFFARD.

ACHARD.

WIDAL.

MARFAN.

NOBÉCOURT.

H. CLAUDE.

JEANSELME.

GUILLAIN.

TEISSIER.

DELBET.

HARTMANN.

LEJARS.

GOSSET.

TERRIEN.

LEGUEU.

COUVELAIRE.

BRINDEAU.

JEANNIN.

J.-L. FAURE.

N...

VAQUEZ.

SEBILEAU.

DUVAL.

SERGENT.

ROUVIÈRE.

Anatomie

Anatomie médico-chirurgicale

Physiologie

Physique médicale

Chimie organique et chimie générale.....

Bactériologie

Parasitologie et histoire naturelle médicale.....

Pathologie et thérapeutique générales.....

Pathologie médicale

Pathologie chirurgicale

Anatomie pathologique

Histologie

Pharmacologie et matière médicale.....

Thérapeutique

Hygiène

Médecine légale

Histoire de la médecine et de la chirurgie.....

Pathologie expérimentale et comparée.....

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance.....

Clinique des maladies des enfants.....

Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale

Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....

Clinique des maladies du système nerveux.....

Clinique des maladies infectieuses.....

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique

Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique

Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....

Clinique thérapeutique médicale.....

Clinique oto-rhino-laryngologique

Clinique thérapeutique chirurgicale.....

Clinique propédeutique

Sans chaire

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

RAMI.....	Pathologie médicale.
GLAVE.....	Pathologie chirurgic ¹ .
BERTIN.....	Pathologie médicale.
SSET.....	Pathologie chirurgic ¹ .
UDOUIN	Pathologie médicale.
ET.....	Physiologie.
ANCHETIERE.	Chimie biologique.
ANCA.....	Histologie.
ULÉ.....	Pathologie médicale.
SQUET.....	Pharmacologie et ma- tière médicale.
DENAT.....	Pathologie chirurgic ¹ .
AMPY.....	Histologie.
RAY.....	Pathologie médicale.
ERC.....	Pathologie médicale.
BRÉ.....	Hygiène.
e JONG.....	Anatomie pathologique.
VOIR.....	Médecine légale.
ALLE.....	Obstétrique.
SSINGER.....	Pathologie médicale.
X.....	Pathologie médicale.
RNIER.....	Pathologie expériment.
RVIER.....	Pathologie médicale.
TZ-BOYER...	Urologie.
VELACQUE....	Anatomie.

MM.

JOYEUX.....	Parasitologie
LABBÉ (Henri)...	Chimie biologique.
LARDENNOIS.....	Pathologie chirurgic ¹ .
LE LORIER.....	Obstétrique.
LEMAITRE.....	Oto-rhino-laryngologie
LEMIERRE.....	Pathologie médicale.
LÉVY-SOLAL.....	Obstétrique.
LHERMITTE.....	Pathologie mentale.
LIAN.....	Pathologie médicale.
MATHIEU.....	Pathologie chirurgic ¹ .
METZGER.....	Obstétrique.
MOCQUOT.....	Pathologie chirurgic ¹ .
MONDOR.....	Pathologie chirurgic ¹ .
MOURE.....	Pathologie chirurgic ¹ .
MULON.....	Histologie.
PHILIBERT.....	Bactériologie.
RIBIERRE.....	Pathologie médicale.
RICHET Fils.....	Physiologie.
N...	Physique médicale.
TANON.....	Pathologie médicale.
VAUDESCAL.....	Obstétrique.
VERNE.....	Histologie.
VILLARET.....	Pathologie médicale.
WELTER.....	Ophtalmologie.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

UGEROT.....	Pathologie médicale.
ÉNIOT.....	Obstétrique
TERER.....	Histologie.

MM.

ROUSSY.....	Anatomie pathologique.
TIFFENEAU.....	Pharmacologie.
ZIMMERN.....	Physique

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
AUVRAY.....	Clinique chirurgicale.	LŒPER.....	Clinique médicale.
BEVASSU.....	Clinique chirurgicale.	OMBRÉDANNE...	Clinique chirurgicale infantile.
LAIGNEL-LAVASTINE...	Clinique médicale.	PROUST.....	Clinique chirurgicale
LEREBoullet..	Clinique médicale in- fantile.	RATHERY.....	Clinique médicale.
LÉRY.....	Clinique médicale.	SCHWARTZ.....	Clinique chirurgicale

V. — CHARGES DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé...	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
N... ..	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans
dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle
n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

Témoignage de reconnaissance et de
profonde affection.

A LA MEMOIRE DE MA TANTE

Pieux souvenir.

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD
Professeur de Clinique médicale
à la Faculté de Médecine de Paris ;
Médecin de l'Hôpital Beaujon ;
Membre de l'Académie de Médecine ;
Officier de la Légion d'Honneur,

A MES MAITRES
de l'Ecole de Médecine de Clermont-Ferrand :

MM. les Professeurs BOUSQUET, BILLARD, BUY, LEPETIT,
PIOLET, MAURIN, MERLE, MORNAC, MOUREYRE, DIO
NIS DU SÉJOUR ;
MM. ALARY et GRASSET, Chefs de Clinique.

A MES MAITRES
de la Faculté de Paris :

M. le Professeur COUVELAIRE ;
M. LEREBoullet, Professeur agrégé ;
M. ENRIQUEZ, Médecin des Hôpitaux ;
M. ARROU, Chirurgien honoraire des Hôpitaux.

A MON JURY DE THESE

CHAPITRE PREMIER

Comment on récolte les Organes destinés à l'Opothérapie

Le médecin qui ordonne un produit opothérapique, marque la spécialité d'une maison pharmaceutique en laquelle il a confiance. Mais, même s'il a approfondi ce chapitre si vaste de la thérapeutique ; même s'il est un maître en cette partie, il ignore le plus souvent par quels procédés le produit qu'il ordonne a été obtenu.

Nous dirons avec un pharmacien notoire, M. Lematte : « Le médecin doit savoir comment on obtient les préparations qu'il ordonne. » ⁽¹⁾.

Or, le mode de préparation varie suivant les spécialités et le praticien ne dispose pas de produits identiques. S'il veut connaître ce mode de préparation, il se heurte à une difficulté : un grand nombre de spécialistes restent dans le vague en indiquant

1) L. LEMATTE : *L'Opothérapie du praticien*. Paris, 1923, p. 6.

leur mode de préparation : leurs explications sont insuffisantes, imprécises.

C'est pourtant le premier point à établir, si on veut sortir de l'incertitude et instituer une science opothérapique solide. Actuellement, le praticien ne sait à quel guide s'adresser. Ceux-ci « se sont laissés entraîner par des hypothèses séduisantes qu'ils n'ont pas tardé à prendre pour des réalités. Ceux-là oubliant trop les faits précis et indiscutables pour ne retenir que les exagérations et les incertitudes ont montré une tendance inverse qui est elle aussi manifestement exagérée ⁽¹⁾.

Aussi la tendance actuelle est celle que marquait le Professeur Hutinel : « Quand on se risque sur le terrain mouvant des glandes endocrines, il faut marcher avec prudence, car il n'en est pas de plus périlleux. »

Aussi, physiologistes, médecins et chimistes qui ont étudié l'opothérapie, ont cherché les moyens d'obtenir un produit pur et efficace.

La perfection consisterait à isoler le produit actif, comme les chimistes y parviennent pour un grand nombre de remèdes végétaux. Mais l'extrême complexité de la cellule vivante, les mutations incessantes qui s'y produisent, la fragilité des produits de transformation qui s'y élaborent, leur quantité minime et,

(1) Prof NOBÉCOURT : *Les syndromes endocriniens dans l'enfance et la jeunesse*. Bibliot. des connaissances médicales, dirigée par Dr Apert, Paris, 1923, p. 7 et 8.

inversement leur activité souvent prodigieuse, sont autant de conditions de leur action, mais autant d'obstacles à leur isolement chimique ⁽¹⁾.

En fait, les chimistes n'ont réussi à isoler qu'un seul corps, l'adrénaline, des glandes surrénales, et il est extrêmement probable que d'autres substances actives que nous ignorons existent dans ces glandes.

Il faut donc nous contenter d'extraits totaux. Encore faut-il que ceux-ci soient obtenus dans les meilleures conditions. Or, mille difficultés s'élèvent dès la prise de l'organe sur l'animal tué. M. le Professeur Gley les résume ainsi :

« La toxicité des extraits est très variable ; elle varie suivant la provenance (état de l'animal sur lequel on a recueilli les organes, sexe, âge, inanition, fatigue, activité sexuelle, etc...), le mode de préparation, le temps qui s'est écoulé entre la récolte des organes et la préparation des extraits et par suite le degré d'autolyse qui a pu se produire dans cet intervalle, suivant la voie d'administration, le mode d'emploi (dilution, chauffage, vitesse de l'injection), le procédé de conservation... Il est certain que les expérimentateurs ne se sont pas toujours gardés contre toutes ces difficultés. De là sans doute une bonne part des contradictions que l'on remarque dans les résultats obtenus. » ⁽²⁾.

Trop souvent on prend des animaux fatigués par

(1) Prof. GARNOT : *Opothérapie*. Bibliot. de thérap. Gilbert et Carnot. Paris, 1910, pp. 12-13.

(2) E. GLEY : *Les Sécrétions internes*, 2^e éd. Paris, 1921, p. 43.

le voyage en mer ou en chemin de fer, on ne tient compte ni de leur race, ni d'aucun desiderata.

Hallion donne les conseils suivants : « Il faut, dit-il, avoir toute certitude que l'organe soit parfaitement frais, et pour cela le faire quérir à l'abattoir.

Que cet organe soit sain et vérifié comme tel.

Qu'aucune méprise anatomique ne soit commise.

Que les préparations soient faites consciencieusement avec le degré d'asepsie désirable. » ⁽¹⁾.

Récemment, une campagne a été faite par le Docteur Félix Regnault ⁽²⁾ sur la façon défectueuse dont sont recueillis les organes. Les tueurs opèrent dans de mauvaises conditions de propreté. Nous pouvons dire qu'il n'en est pas de même dans tous les abattoirs. Sans aller jusqu'à Buenos-Ayres, où les organes sont recueillis par des personnes en blouse avec la même asepsie que pour une opération chirurgicale, quelques abattoirs de France (Amiens notamment) confieraient cette besogne à des vétérinaires. De plus, tout récemment à la Villette, le syndicat des tripiers est entré dans la voie des améliorations.

Une autre cause de mauvaise préparation est le commerce auquel on se livre, surtout pour les ovaires. On en conserve des stocks dans la glace, dans la saumure ou dans l'acide borique, qu'on offre aux pharmaciens. C'est là un commerce international. Inutile

(1) HALLION : *Opothérapie*, pp. 10 et 11.

(2) Docteur Félix RÉGNAULT : Le prélèvement et le traitement des organes destinés à l'opothérapie *Revue de Pathologie comparée*, 1924, N° 261, pp. 605-607.

de dire que les spécialistes qui ont souci de la valeur de leur marque ne s'approvisionnent pas de la sorte.

De plus, ils prennent l'utile précaution d'opérer à la fois sur un assez grand nombre d'organes similaires. « Il existe pour un même organe, des inégalités physiologiques d'activité, de composition d'un individu à l'autre et chez un même individu sous diverses influences plus ou moins déterminées. Mais si l'on mélange des organes empruntés à plusieurs individus, les nuances se fondent et se compensent et l'on obtient un produit toujours semblable à lui-même ⁽¹⁾.

Admettons que les organes soient recueillis sur des animaux choisis avec toutes les précautions d'asepsie désirable. De nombreux desiderata sont encore à remplir.

(1) HALLION, déjà cité, page 17.

CHAPITRE II

Des divers modes de préparation des extraits opothérapiques

Tous les auteurs ont montré la fragilité des produits opothérapiques. Un spécialiste tel que M. Carrion affirme en toute franchise : « Ces produits sont très fragiles. Il faut une technique de préparation très soigneuse pour en ménager l'intégrité, pour en assurer la conservation ⁽¹⁾. »

Aussi, au début, suivit-on le principe du Professeur Gilbert : « Obtenir l'extrait total de l'organe en le maltraitant le moins possible. » Car, dans l'ignorance où l'on est du principe actif de l'organe, on a d'autant plus de chances de ne pas le détruire qu'on est moins brutal. L'extrait était obtenu simplement par dessiccation à une température au-dessous de 32°. Ainsi l'extrait thyroïde obtenu par ce moyen est un produit coloré ayant une odeur *sui generis*. Au moyen de papier-filtre on enlève seulement une

(1) H. CARRION : *L'Opothérapie*, Paris, p. 16.

grande partie de la graisse extra-cellulaire, mais tous les lipoides intra-cellulaires restent. On obtient ainsi une poudre grossière grasse qui s'agglomère aisément.

Au point de vue pharmaceutique la préparation ainsi obtenue était imparfaite. La graisse suintait des pilules et des capsules, altérait les enrobages, rendait difficile la préparation sous forme de cachets.

De plus, on crut un moment que les lipoides étaient inactifs. Quelques-uns déclaraient même qu'un des lipoides de la glande thyroïde était toxique, il fallait donc l'enlever.

Le Codex est affirmatif. Il ordonne pour préparer les extraits mous d'organes (page 280) que « lorsque l'extrait renferme une notable proportion de matières grasses, il est indispensable de les éliminer. A cet effet opérez de la façon suivante : poussez l'évaporation jusqu'à dessiccation complète, laissez refroidir, lavez à l'éther le résidu..., épurez-le ensuite par de l'eau distillée, et évaporerz... »

De tels extraits sont en réalité inutilisés, car en s'hydratant ils deviennent d'excellents milieux de culture ⁽¹⁾.

Mais le même Codex (N° 348) n'est pas moins affirmatif pour la préparation des poudres d'organes :

« Lorsque le tissu de l'organe contiendra des matières grasses dont il n'aura pas été possible de le

(1) LEMATTE, déjà cité, p. 19.

débarrasser mécaniquement, il sera nécessaire pour les éliminer de traiter par l'éther la pulpe desséchée. » Or, ce traitement par l'éther enlève des lipoides.

Ce que prescrit le Codex plusieurs spécialistes le font, bien qu'ils ne le disent point explicitement. Aussi un chimiste de la valeur de M. Lematte note que « les lipoides sont souvent absents ».

C'est en se débarrassant de la graisse et des lipoides que les spécialistes obtiennent actuellement une poudre blanche sèche, inodore, impalpable.

Ils y arrivent par lixivration de la pulpe organique soit avec l'alcool, soit avec l'éther, soit avec l'acétone. Graisse extra-cellulaire et lipoides intra-cellulaires sont dissous et entraînés par le solvant. Celui-ci prend la couleur et l'odeur du produit organique. La poudre ainsi obtenue ne sent pas et ne graisse pas, elle peut se mettre en cachets.

Des physiologistes comme Hallion ont protesté : « Dépouiller, sans raison majeure un extrait total d'une partie de ses matériaux spécifiques, c'est en général courir le risque de supprimer ou d'amoindrir certaines de ses propriétés bien ou mal connues. » ⁽¹⁾.

Tout récemment, le Docteur Félix Regnault a fait une protestation énergique contre la délipoïdisation des produits organiques ⁽²⁾.

(1) HALLION : *La pratique de l'Opothérapie. Principes Indications. Posologie.* Paris, 1911.

(2) Dr F. REGNAULT : Des modes de préparation de l'extrait thyroïde. *Revue de Pathologie Comparée*, 1915, N° 268, pp. 28-33.

En effet, les lipoïdes sont revenus en honneur dans la thérapeutique. Il est classique que les lipoïdes du foie et du cerveau sont des antitoxiques. Pour quelques auteurs la thyroïde renfermerait plusieurs lipoïdes dont certains sont efficaces (Iscovesco).

Il est vrai que les produits traités par lixivration ne sont pas absolument privés de lipoïdes. Il en reste encore dans la poudre, il faudrait pour les enlever tous une lixivration à chaud prolongée et répétée. Il faudrait même, pour extraire tous les lipoïdes d'un organe, le traiter successivement par de l'éther, l'alcool, le chloroforme, l'acétone. Il faudrait ensuite traiter le précipité par l'alcool chaud qui laisse déposer par refroidissement un nouveau précipité. On obtient ainsi deux parties, l'une soluble, l'autre insoluble dans l'alcool. Chacune de ces deux parties est à son tour traitée par les solvants, éther, acétone, éther de pétrole, etc. On obtient ainsi d'un seul organe plusieurs lipoïdes différents (Iscovesco).

Même si le pharmacien n'emploie qu'un solvant, il peut entraîner une partie de la substance active si celle-ci est un lipoïde; en tout cas il peut avec son solvant altérer la substance active qui reste dans l'extrait. On n'objectera pas que le dégraissage à l'éther ne diminue pas le pouvoir protéolytique ou amylolitique de la poudre de pancrès (Prof. Grimbert), car ici il s'agit de substances excrétrices qui sont moins altérables que les sécrétions internes.

Aussi une pratique inverse a été prônée. Des spécialistes, estimant que le produit actif réside uniquement dans les lipoïdes extraient ces derniers et ne

vendent qu'eux sous forme de pilules, capsules ou dragées.

Quelques-uns, objectant qu'on ignore en quelles proportions la substance active est répartie entre le lipoïde et son substratum, donnent l'un et l'autre, renfermant à la fois en leurs cachets la poudre d'extrait et le lipoïde sous forme de comprimés : ils ont le tort de soumettre le produit à des manipulations capables d'altérer les lipoïdes, puisque ces manipulations sont uniquement destinées à séparer le lipoïde qu'ensuite ils remettent.

★
★★

L'extraction des graisses et des lipoïdes avait été faite pour réaliser un progrès pharmaceutique. Elle facilitait aussi une méthode de dessiccation perfectionnée « au vide et à basse température ». Quand les organes pulpés sont traités ainsi sans avoir été soumis à une lixivration préalable d'alcool, d'acétone ou d'un solvant quelconque, la dessiccation parfaite du produit est assez lente, elle n'est complète qu'après plusieurs heures, à la condition qu'il soit finement pulvé.

On augmente encore cette rapidité en mettant le produit pulvé au voisinage d'acide sulfurique, mais cette pratique ne paraît pas recommandable.

★
★★

MM. le Professeur Sartory et P. Péliissier re-

prochent au froid sous zéro et au vide profond les traumatismes cellulaires. Ils préconisent une méthode spéciale par un courant froid. Voici comment ils la décrivent, et leur description est explicite ⁽¹⁾ : « Broyer la glande endocrine et l'étaler sur des plateaux en verre strié.

Un courant d'air circulant en circuit fermé est desséché par un passage sur un réseau frigorifique à -15 ou -20° . Cet air ainsi desséché est réchauffé par une résistance électrique à $+5^{\circ}$.

L'air vient alors passer sur les organes étalés sur les plateaux. Il se sature de vapeur d'eau, est repris par un ventilateur, revient se deshydrater au contact du réseau frigorifique. Le courant d'air se poursuit en circuit fermé jusqu'à dessiccation complète.

Cette dessiccation est rapide en deux à trois heures, l'oxydation est réduite à son minimum du fait que l'opération se poursuit en circuit fermé et elle est supprimée si on utilise un gaz inerte comme l'azote. Le traumatisme cellulaire est réduit au minimum, car on évite les éclatements cellulaires dus au froid sous zéro et au vide profond.

Les poudres d'organes conservent ainsi leurs lipoides, elles ne sont privées que de leur eau de constitution. Leur odeur et leur couleur rappellent celles des organes frais. Couleur et odeur varient suivant chaque organe. Leurs auteurs donnent toute

(1) SARTORY et M. P. PELLISSIER : Un nouveau mode de préparation des produits opothérapiques. — *Bul. Acad. Méd.*, 15 mai 1923.

la gamme des couleurs ainsi obtenues. Quant à l'odeur elle est *sui generis* et diffère absolument de celle de la putréfaction.

La poudre de glande surrénale ainsi préparée présente la même diazoréaction qu'avec l'adrénaline et la poudre de glande thyroïde la diazoréaction de l'iodothyridine de Baumann. Insistons sur la bonne conservation des produits préparés par la méthode Sartory et Pelissier, que nous pouvons certifier ayant conservé plusieurs mois ces produits sous forme de feuilles tels qu'ils avaient été gracieusement donnés. Ils n'ont pas varié.

Une telle constatation a paru étonnante aux pharmaciens qui dégraissent et délipoïdent leurs produits, car leurs préparations sont très altérables, bien qu'ils les mettent en pilules, en dragées ou mieux encore sous forme de cachets : aussi ont-ils soin de conserver ces derniers en des tubes ou flacons de verre aseptiques, d'où un travail supplémentaire qui rend la manutention des cachets plus onéreuse.

Malgré toutes les précautions, leurs produits s'altèrent aisément; sous la forme de cachets, l'altération est visible, ce qui est un avantage. Mais il faut compter avec la négligence des malades. Et bien d'autres objections s'élèvent que nous indiquerons par la suite.

Si, au contraire, vous laissez la graisse et les lipoïdes dans vos préparations, vous avez en eux des agents de conservation. Tout cuisinier sait qu'en plongeant de la viande dans de la graisse ou de l'huile,

on la conserve. Les personnes qui sont allées en Amérique du Sud savent qu'on y fait grande consommation de « carne sec », viande desséchée au soleil qui se conserve parfaitement parce qu'on ne lui a pas enlevé sa graisse.

D'ailleurs, l'inaltérabilité n'est plus le privilège des produits Sartory et Pelissier. Nous avons pu nous assurer que les pilules préparées suivant les procédés d'il y a vingt-cinq ans sont aussi de conservation durable; elles le doivent à ce qu'elles sont grasses.

MM. Auguste Lumière et J. Chevrotier ont réalisé un procédé de dessiccation tout différent de ceux imaginés jusqu'à présent ⁽¹⁾. Ils dessèchent la pulpe de la glande par un simple mélange en proportions voulues avec un sel anhydre qui, par la seule récupération de son eau de cristallisation, absorbe instantanément l'humidité des matières organiques. Cette méthode de dessiccation à froid (on peut, au besoin, opérer dans un récipient contenant de la glace fondante qui absorbe la faible élévation de température + 34° environ, d'ailleurs éphémère) est instantanée, elle ne donne lieu à aucune réaction chimique. L'agent de dessiccation qui semble le meilleur est le phosphate desoude anhydre, qui cristallise avec douze molécules d'eau et peut absorber cent cinquante deux grammes d'eau pour cent grammes de sel. En faisant un mélange à parties égales, de pulpe et de phosphate

(1) Sur un procédé de dessiccation instantanée à froid, par MM. Auguste LUMIÈRE et Jean CHEVROTIER. *Mémoires de la Société de Thérapeutique*, série I, 1912, p. 278.

de soude anhydre, il reste encore une possibilité forte d'absorption d'humidité qui assure contre les risques hygrométriques possibles.

L'opération terminée on obtient un mélange contenant cinquante pour cent de produit opothérapique frais. Il n'y a plus qu'à l'utiliser en lui donnant la forme pharmaceutique désirée. M. Lumière le dragéifie. Notons que l'utilisation commerciale des propriétés des sels anhydres avait déjà été faite dans la préparation du sel Cérébos qui était dans le commerce en 1898; le chlorure de sodium ainsi mélangé ne s'hydrate plus.

Pour résumer ces divers modes de préparation, nous dirons que : *les procédés de lixiviation par les solvants des lipoides sont mauvais et doivent être abandonnés*. Il existe actuellement trois méthodes différentes pour la fabrication des poudres opothérapiques.

- 1) par le vide et au froid ;
- 2) par courant d'air froid formant circuit fermé ;
- 3) par des poudres desséchantes.

Nous n'instituerons pas de débat sur la valeur comparative de ces produits, cela nous entraînerait trop loin pour un minime résultat.

CHAPITRE III

De l'altération « post-mortem » des organes opothérapiques

On croit généralement que les viscères et la viande d'une bête tuée ne modifient leur constitution que lorsqu'ils commencent à se putréfier sous l'influence des bactéries. Sans doute ils éprouvent alors une transformation totale, mais les changements débutent sitôt que l'équilibre vital est rompu, et, pour nous sembler faibles ils n'en sont pas moins importants quand il s'agit des glandes endocrines et de leurs sécrétions si aisément altérables.

Brown Séquard, qui utilisait exclusivement les extraits d'organes en injections hypodermiques, faisait une préparation extemporanée de suc orchitique injectable et s'en servait de suite. Le Docteur Depoux qui, le premier, sur les indications du grand physiologiste, pratiqua ces injections sur des malades, tuait devant le client le lapin dont il prenait l'organe

En abandonnant la méthode des injections, on ne

songea point que l'ingestion exigeait également des produits frais, et on pensa que le produit étant sous forme de préparation inaltérable, il n'était plus nécessaire de s'occuper de son âge. Or, l'altération qui débute de suite après la mort de l'animal persiste et progresse dans les extraits préparés.

Nous devons donc étudier ces altérations :

1° avant la préparation de l'extrait ;

2° sur l'extrait préparé.

I. — ALTÉRATION DE L'EXTRAIT AVANT QU'ON AIT OBTENU LA PRÉPARATION OPOTHÉRAPIQUE.

Ces altérations, avons-nous dit, débutent de suite après la mort de l'animal. Ghedini ⁽¹⁾, puis G. Chamagne ⁽²⁾ qui en ont fait une étude approfondie, notent qu'elles varient suivant l'organe considéré. Elles sont surtout marquées avec les thyroïdes sèches fournies par le commerce. Ces altérations ne présentent rien de spécifique, elles s'observent aussi bien avec la thyroïde qu'avec le pancréas, le thymus, la substance nerveuse, les testicules, les ovaires, etc...; il n'y a qu'une question de degré, la thyroïde étant l'organe qui présente le plus rapidement des modifications *post-mortem*.

Il convient donc de séparer nettement ces phénomènes de toxicité banale de ceux de toxicité spéci-

(1) GHEDINI : *Reforma Médica*, 1904, pp. 2 et 3.

(2) G. CHAMAGNE, de Paris, a étudié la toxicité comparative des organes prélevés,

fique que l'on produit en employant de trop fortes doses d'extraits. Or, la plupart des cliniciens ne font pas cette distinction, ils prennent pour des accidents spécifiques dus à des doses trop fortes d'extrait des accidents toxiques produits par des extraits altérés, nous disons altérés et non putréfiés. Ayant ainsi employé des spécialités d'extrait thyroïdien qu'ils savent dater d'un an et plus, ils observent des phénomènes d'intoxication : « Vous voyez bien que les produits vieux restent actifs », affirment-ils, parce qu'ils confondent les accidents toxiques avec l'action spécifique.

Pour constater la rapidité de production de ce pouvoir toxique, G. Chamagne prépare une glande après l'avoir laissée un, deux, trois jours ou plus livrée à elle-même. Les sucs sont d'autant plus toxiques, lorsqu'ils sont injectés à des lapins, que leur ancienneté est plus grande, avec limite maxima au 5^e ou 6^e jour.

La toxicité est examinée de la manière suivante : on prépare rapidement avec la portion qu'on veut étudier une sorte de bouillie qui est reprise à l'eau salée, bien malaxée, filtrée sur bougie et qu'on injecte dans la veine de l'oreille d'un lapin. On provoque des convulsions et la mort.

Vers le 5^e ou le 6^e jour, la toxicité diminue probablement sous l'influence de la putréfaction ; à cette époque existe donc le maximum de la toxicité. Ces phénomènes se retrouvent pour la thyroïde, le foie, le pancréas. L'auteur attribue l'augmentation de la

toxicité à la production de toxalbumines et aux lipoides ⁽¹⁾.

Pour parer à cet inconvénient, le Docteur Félix Regnault propose un moyen simple. Sitôt l'animal mort, mettre les organes prélevés dans une glacière, les transporter jusqu'au laboratoire, les conserver alors dans une glacière, à température réglable de Carrel, ce jusqu'à emploi. Depuis les travaux de Carrel, on sait en effet que les cellules continuent à vivre dans le froid; elles absorbent, prolifèrent, se divisent, se multiplient. Quand le spécialiste voudra fabriquer ses produits il les prendra dans sa glacière et traitera ainsi des cellules vivantes.

Voici ce que disait le Professeur Gley à la Société de Pathologie comparée : « Il faudrait que ces maisons de spécialités qui sont puissantes et qui sont très riches, s'organisent de façon à avoir des chambres froides. Il existe d'excellents frigorifiques dans lesquels on peut conserver des organes entiers; on préparerait des extraits au fur et à mesure des besoins des médecins; cette opothérapie coûterait plus cher que la médication actuelle, mais le public apprendra à payer ce qui coûte cher à produire.

« N'est-ce pas ici même, devant cette Société, qu'on a commencé une campagne pour le lait pur ? Le lait pur ne peut être bon marché; il faut le payer. Il en ira de même pour les extraits d'organes. » ⁽²⁾.

(1) CHAMAGNE, de Paris : *Quelques considérations préliminaires sur la toxicité des produits employés en opothérapie*. Cong. Int. Médecine. Budapesth, 1909.

(2) *Revue de Pathologie Comparée*, 20 novembre 1924, N° 265, p. 785.

Déjà, les spécialistes compétents s'occupent de la fabrication d'une glacière portable.

M. Blier annonce « un accumulateur de froid qui porte à l'intérieur un vase stérilisable, de sorte qu'on peut recueillir sur l'animal, à l'abattoir, avec des précautions d'asepsie égales à celles qu'on peut avoir dans un laboratoire, des organes et les placer dans un vase stérilisé qui est placé lui-même dans une enceinte refroidie ». Il a montré ce dispositif à MM. Bride et Calmette, et croit qu'on est sur la voie d'un mode parfait de récolte des produits ⁽¹⁾.

M. Moncour présente une glacière portable de son invention : « La glacière se compose essentiellement d'une boîte cylindrique, fermée par un couvercle à baïonnette, dans laquelle on dépose les organes (cette boîte est stérilisable). On la place au centre d'un vase cylindrique à triple paroi, fermé par un couvercle à double paroi. L'ensemble a environ 36 centim. de diamètre et 60 centim. de haut. Entre les parois du couvercle et les deux premières parois du vase cylindrique on place de la poudre de liège comme calorifique. Entre la deuxième et la troisième enveloppe on met de la glace en morceaux. Le fond de la deuxième paroi est légèrement incliné. Au point le plus bas est un ajutage terminé par un robinet extérieur traversant le liège et les deux parois. La troisième enveloppe cylindrique et le fond per-

(1) *Revue de Pathologie Comparée* (séance du 11 novembre 1924), 1925, N° 268, p. 32.

foré de trous portent simplement sur un croisillon soudé dans la deuxième enveloppe, et s'enlevant pour nettoyer et pour éponger l'eau venant de la fusion de la glace. L'appareil est construit en tôle étamée ⁽¹⁾.

II. — ALTÉRATION DES PRODUITS OPOTHÉRAPIQUES APRÈS AVOIR ÉTÉ FIXÉS SOUS UNE FORME PHARMACEUTIQUE.

Nous parlons ici, non de putréfaction ni de fermentation, altérations évitables, mais de phénomènes chimiques qui se traduisent par une diminution, puis une disparition de l'activité du produit spécifique.

M. le Professeur Gley a le premier fait cette démonstration pour l'extrait testiculaire. Il a constaté, il y a une douzaine d'années, que cet extrait a perdu deux ou trois mois après qu'il l'a préparé, une grande partie de son activité, il est devenu de six à quinze fois moins toxique. Ce n'est pas seulement pour l'extrait testiculaire qu'il a fait cette constatation, mais aussi pour d'autres extraits. Les extraits de thymus et de thyroïde se comportent de la même façon, même s'ils ont été conservés à l'état sec et à l'abri de la lumière. L'extrait de thymus devient sept fois moins actif au bout de deux mois ; l'extrait de thyroïde, au bout d'un mois, a perdu un tiers de son activité. Et il se demande, si ce n'est pas quelquefois à une simple différence dans l'âge de la préparation

(1) *Revue de Pathologie Comparée*, séance 13 février 1925.

qu'il conviendrait d'attribuer les variations d'effet signalées à maintes reprises par les médecins dans l'emploi thérapeutique de l'extrait thyroïdien.

De même les extraits d'organes conservés en poudres aseptiquement préparées et soigneusement desséchées perdent vite leur toxicité ⁽¹⁾.

Le Professeur Gley, en collaboration avec Ch. Champy, observe que « les extraits de corps jaunes ne sont actifs, en général, qu'à la condition d'être employés très frais. L'extrait de corps jaunes périodiques de vache ne se conserve ni à la température ordinaire, ni à la glacière, même en tubes scellés. Au contraire, l'extrait de corps jaunes de vache gravis est toujours actif. Les extraits de corps jaunes de truie et de brebis se comportent comme ceux de vache non gravis et perdent très vite leur toxicité.

Il est à croire que les personnes qui recueillent les ovaires dans les abattoirs pour le compte des maisons où l'on prépare des extraits d'organes, ne se préoccupent pas de séparer les corps jaunes de vaches gravides de ceux des vaches non gravides et prennent indifféremment tous les ovaires. »

Et le Professeur Gley conclut : « Il faut à ce sujet créer un mouvement dans le monde médical. La Société de Pathologie comparée, si elle veut se mettre à la tête de ce mouvement, aidera certainement à la

(1) E. GLEY :Toxicité des extraits d'organes. Mélanges biologiques. Livre jubilaire du prof. Ch. Richet, Paris 1912, pp. 111-129.

Revue Pathologie Comparée, Bul. Soc. Séance 24 octobre 1924, N° 265, p. 784.

réalisation d'un progrès thérapeutique. Car nos expériences n'ont eu aucune conséquence pratique. Est-ce parce que les médecins s'en sont désintéressé ? Est-ce parce qu'il y a de gros intérêts pharmaceutiques en jeu. »

La sanction pratique préconisée par MM. F. Regnault et E. Gley consisterait à faire pour les extraits d'organes ce que la loi impose pour les sérums : on sera tenu d'inscrire sur les préparations d'extraits organiques la date de la préparation. Moyennant ces diverses conditions, l'opothérapie deviendra une méthode véritablement scientifique.

La collaboration des praticiens et des pharmaciens semblerait facile si les pharmaciens voulaient bien avoir des glaciers de Carrel, et se préoccuper d'obtenir les extraits d'organes aseptiquement. Ils n'auraient plus qu'à s'entendre avec les praticiens.

Ces derniers sauraient quels jours les extraits seraient préparés et s'arrangeraient en conséquence. Voici comment j'imagine la chose : le médecin qui veut faire des injections de suc testiculaire frais écrit à M. X..., pharmacien spécialiste, qui en prépare le mercredi et le samedi et les envoie de suite directement au médecin. Le pharmacien n'a qu'à conserver dans sa glacière les organes frais, à en retirer une quantité correspondante aux demandes pour préparer son extrait.

M. le pharmacien Moncour est venu, après les communications de M. F. Regnault et du Professeur Gley, apporter une idée nouvelle.

Il estime que la méthode de Lumière et Chevro-
tier par dessiccation chimique est préférable quand il
s'agit d'extraire à utiliser frais.

En effet, la dessiccation chimique est un procédé
rapide, commode, qui conserve l'intégrité des cel-
lules, leurs sucs, leurs lipoïdes. M. Moncour observe
que le produit ainsi obtenu, mis sous forme pilulaire,
reste inaltéré au moins durant quinze jours à trois
semaines. Il en conseille donc l'emploi dans les
quinze jours qui en suivent la préparation. Voici
comment il assure cette dernière. Son procédé est
d'ailleurs le même que celui de Lumière, le but seul
diffère : « Pour procéder à l'exécution d'une prépa-
ration opothérapique, on pèsera la quantité de pulpe
ou de suc de glande à employer, et on la desséchera
instantanément par un simple mélange, en propor-
tions voulues, avec un sel anhydre qui, par la seule
récupération de son eau de cristallisation absorbera
instantanément l'humidité des matières organiques.

CHAPITRE IV

Par quelle voie doivent être pris les extraits opothérapiques, voie sous-cutanée, buccale, ou rectale

Les extraits doivent être préparés en évitant toute brutalité évitable, ils doivent être pris frais. Cela ne suffit pas. Il faut encore savoir par quelle voie ils doivent être administrés.

Brown-Séquard les utilisait en injections sous-cutanées. Plus tard on reconnut que l'extrait thyroïdien agissait par ingestion. On a généralisé et actuellement la plupart des extraits sont ingérés.

Pourtant les physiologistes affirment que l'ingestion détruit l'action spécifique de presque tous les extraits.

Pour le Professeur Gley, il faut, si l'on veut continuer à employer les extraits d'organes par la voie buccale, fournir la démonstration qu'ils restent actifs par cette voie. Présentement il reste très sceptique sur ce point. Or, si l'on est amené à recourir à la voie

sous-cutanée, pour la médication par les extraits organiques en général, c'est une raison de plus pour que les médecins puissent être assurés qu'on leur fournira des extraits frais et purs, recueillis dans les conditions nécessaires d'asepsie.

Lematte a insisté sur cette distinction : on oublie trop, dit-il, que les inventeurs de la méthode opothérapique, dans leurs travaux si nombreux, ont expérimenté avec des extraits glycélinés injectables; les poudres, celles de thyroïde exceptée, ne leur donnant pas de résultat ⁽¹⁾.

Pour cet auteur, de nouvelles recherches s'imposent pour choisir les préparations qui doivent être administrées par la bouche ou injectées sous la peau ⁽²⁾.

D'autres savants soutiennent au contraire que certains extraits agissent par voie buccale à l'instar de l'extrait thyroïdien.

Ainsi le Professeur E.-A. Schäfer, d'Edimbourg, admet que l'ingestion d'extrait pituitaire donne un bon résultat en cas d'insuffisance de cette glande, bien qu'elle ne produise aucun effet apparent chez le sujet normal; et que l'extrait surrénal peut agir dans la maladie d'Addison et dans certaines autres affections ⁽³⁾.

En réalité, nous ne savons pas si les extraits organiques ne sont pas modifiés par l'action :

(1) LEMATTE, déjà cité, p. 23.

(2) LEMATTE, déjà cité, p. 24.

(3) E. A. SCHAFER : *The endocrin organs*, London, 1916, p. 9.

1° du suc gastrique (on pourrait l'éviter en donnant le produit sous forme de pilules kératinisées) ;

2° du suc biliaire et pancréatique. Il est à craindre qu'ils le soient.

On pourrait éviter ces obstacles en administrant les extraits par voie rectale. Ils sont ainsi peu touchés par les ferments digestifs. Plusieurs auteurs, J. Parisot et G. Richard préconisent notamment cette voie : « Le foie exerce une action d'arrêt et détruit la substance active des glandes surrénales, comme l'a montré Langlois, en injectant de l'extrait surrénal dans une veine mésentérique. Lesné et Dreyfus ont montré que l'adrénaline se révélait beaucoup plus toxique si on l'introduisait dans le rectum que si on la faisait parvenir dans l'estomac ou l'intestin grêle, ce parce que, dans le premier cas, grâce aux anastomoses des veines hémorroïdales avec les veines caves, une partie de l'adrénaline employée a échappé au contrôle et à l'action d'arrêt du foie. » (1).

Même raison vaut pour tous les extraits. Quelques cliniciens ont adopté systématiquement la voie rectale. Renault l'a prise pour les macérations rénales, pour les émulsions de bile, etc...

Nous ne connaissons pas encore la voie à employer pour obtenir un effet efficace des extraits opothérapiques.

Cette voie peut varier suivant les extraits. En effet, comme le dit le Professeur Gley : « Tout extrait

(1) J. PARISOT et G. RICHARD : *Les glandes endocrines, leur valeur fonctionnelle*. Paris, 1923, pp. 64-65.

d'organe est un complexe. Une partie est sécrétée dans le sang veineux de la glande, il semble bien que ce soit une substance déterminée, un seul produit de sécrétion. Une autre partie reste dans la glande vivante sans être excrétée, et on la retrouve dans les extraits. Contenant des substances diverses ils ne peuvent avoir qu'une action physiologique complexe ⁽²⁾.

Tout extrait organique étant un complexe, un problème se pose pour chaque extrait de savoir si par ingestion :

1° tous les principes actifs sont détruits et l'extrait devient inerte ;

2° quelques principes sont modifiés, d'autres détruits, et que l'extrait prend une activité autre qu'en injections.

C'est là un problème que pourra résoudre la clinique.

(2) E. GLÉY : *Les Sécrétions internes. Principes physiologiques. Applications à la pathologie*, 2^e édition, Paris, 1921, p. 42.

CHAPITRE V

Quelques observations concernant l'ingestion des extraits opothérapiques

Si on emploie des extraits frais préparés, avec toute l'asepsie désirable, on arrivera à écarter les causes d'erreur qui se produisent forcément quand on ignore le mode de préparation des produits et l'âge qu'ils ont.

On ne sera plus exposé à prendre des effets toxiques causés par des produits vieux pour une preuve de leur activité.

On relèvera si ces produits frais agissent quand ils passent par la voie buccale. Une précaution est nécessaire : ne pas tenir compte des symptômes subjectifs tels que maux de tête, vapeurs, fatigue, névralgies, etc. Ces symptômes peuvent être dus à la suggestion. Plusieurs auteurs ont noté avec P. Carnot que « l'effet moral produit sur le malade, et qui n'est pas négligeable pour aucun moyen thérapeutique, peut différer du tout ou tout suivant que le médica-

ment provient du pharmacien ou du tripier ». C'est montrer la toute-puissance de l'imagination. C'est aussi indiquer avec quel soin il faut s'en méfier si on veut connaître les effets réels des extraits opothérapiques.

On ne tiendra donc compte que des signes objectifs. Ici, avec le Professeur Gley, nous distinguerons :

A) les signes banaux, non spécifiques, qui appartiennent à un grand nombre de glandes; tels les phénomènes de tension artérielle, cardio-vasculaires, diurétiques. Comme le dit le Docteur Perrin, toutes les glandes endocrines et tous les tissus sont doués d'une influence à distance sur les processus hématopoïétiques de formation et de destruction ou sur les éléments constitutifs du sang ⁽¹⁾.

B) les signes spécifiques les plus importants, mais non les seuls importants en thérapeutique, les effets banaux pouvant eux aussi être recherchés du praticien.

Dans ce vaste champ d'observations et de recherches, nous nous sommes limités. Nous avons cherché si l'extrait d'ovaire frais conservait quelque action thérapeutique quand il est pris en ingestion. Deux observations nous ont donné une réponse affirmative, nous les publions donc.

(1) Dr PERRIN : *Les Sécrétions internes, leur influence sur le sang*. Paris, 1910, p. 146.

OBSERVATION I

M^{me} H..., âgée de 28 ans, mariée, sans enfant, se plaint d'avoir été toujours très mal réglée.

La puberté n'a apparu qu'à 15 ans; les règles, dès le début, se sont montrées faibles, irrégulières. Elles disparaissaient durant trois ou quatre mois. Mariée depuis quatre ans, elle avait espoir que ce nouvel état rétablirait les règles; bien au contraire, elles sont totalement supprimées depuis sept mois.

Elle est petite, mal venue, mais sans difformités, ni disproportions. C'est une petite nature, suivant l'expression populaire.

Pas trouvé de syphilis héréditaire, ni d'antécédents tuberculeux. A l'examen génital, utérus petit, mais normal; cul-de-sacs bien dégagés. La malade a été soumise à l'opothérapie ovarienne. Elle s'est adressée à diverses marques réputées, mais en vain. Nous conseillons l'extrait ovarien frais. Cinq pilules de dix centigrammes par jour : trois avant le repas de midi, deux avant le repas du soir, soit cinquante centigrammes d'extrait d'ovaire. Après deux jours, la malade se plaint de violentes céphalalgies, palpitations cardiaques, oppression, douleurs dans le bassin. Peut-être, s'agit-il d'effets psychiques, mais peut-être la dose est-elle trop forte ? Aussi, par précaution, nous ordonnons de diminuer la dose et de ne prendre que trois pilules, soit trente centigrammes d'extrait d'ovaire. Les symptômes s'atténuent et, après dix jours de traitement, les règles apparaissent, peu abondantes; elles durent deux jours.

Nous suspendons le traitement, pour le reprendre dix jours après. Comme il restait des pilules d'extrait d'ovaire datant de vingt jours, nous les crûmes assez fraîches pour en autoriser l'emploi, toujours à la dose de trente centigrammes. Au bout de trois jours, apparaît une éruption sur

la peau, sous forme de petites papules érythémateuses, de la grosseur d'une lentille. La malade n'en tient pas compte, car elle n'en souffre pas; elle se plaint seulement de digestions difficiles. Nous suspendons le traitement, supprimons ces vieilles pilules et en faisons refaire de fraîches. Celles-ci ne donnent pas d'éruption, nous sommes en droit de penser qu'elle était due à l'altération du produit. Les règles reviennent, peu intenses, après dix jours de traitement. La malade note une sensible amélioration et se propose de continuer cette thérapeutique.

OBSERVATION II

Père névropathe, mort de cavernes pulmonaires, diagnostiquées tuberculeuses, bien qu'on n'ait jamais fait d'examen bacillaire.

D'un premier mariage, a eu un garçon solide, bien portant. La mère serait morte de tuberculose péritonéale.

D'un second mariage, avec une femme vigoureuse, bien portante, a eu un enfant dont nous présentons l'observation.

Fille née à terme, avec un pied bot varus du côté droit. Opérée à deux ans, la fillette a eu un raccourcissement de trois centimètres.

Nous voyons le sujet à l'âge de 18 ans. Elle présente les tares suivantes :

La croissance s'est mal faite, 1^m46; elle paraît s'être arrêtée il y a deux ans. Les règles se sont établies tardivement à l'âge de quinze ans et demi, et mal. Elles restent deux et trois mois sans paraître, puis viennent faibles, pâles, précédées de grandes douleurs, ne durant qu'un ou deux jours.

Quand elle vient consulter, depuis cinq mois elle n'a point eu ses règles.

La jeune fille est très intelligente, a passé son baccalauréat, ses premiers certificats de licence avec grand succès. Mais elle a un caractère très émotif, pleure et se désespère à la moindre observation, à la moindre peine. Elle est très

affectueuse, très obligeante, mais aussi très coléreuse. Elle a des obsessions, elle répète cent fois le même mot, qui s'impose impérieux à elle. Elle a la folie du doute, revient à dix reprises pour s'assurer que tel objet est bien en place, que telle armoire est bien fermée à clef.

La jeune fille a été soumise à maints traitements. On a essayé des extraits ovariens de diverses marques pour provoquer et régulariser les règles, mais sans succès.

Certains de ces extraits ont provoqué des coliques, de la diarrhée.

On conseille l'extrait frais ovarien à la dose de cinquante centigrammes par jour. On fait préparer des pilules de dix centigrammes sur commande, que la malade utilise aussitôt pendant quinze jours consécutifs.

Cet extrait frais, à l'inverse des autres, donne des résultats positifs. Les règles viennent assez bien et sans aucune fatigue. On suspend le traitement pendant quinze jours, puis on le reprend avec des pilules fraîches. Les règles reviennent assez régulièrement. D'autre part, on constate une légère augmentation de la taille. Enfin, la jeune fille est moins nerveuse, moins irritable; le caractère semble changer.

Ajoutons une observation intéressante de goitreux modifié par l'extrait thyroïde frais.

OBSERVATION III

Il s'agit d'un homme de 40 ans, pesant 60 kilogs, qui réside habituellement dans les Vosges, et qui, depuis huit ans, est atteint d'un goître de la grosseur du poing, plus volumineux du côté droit. Depuis cinq ans, ce goître a durci et paraît grossir; il le gêne, il a des palpitations de cœur. Il se demande s'il ne devrait pas se décider à une opération.

On ordonne des extraits thyroïdiens à la dose de cinq

centigrammes par jour, mais sans aucun résultat. On essaie alors des extraits frais, à la dose de deux centigrammes et demi par jour.

Résultat : le goître se ramollit. Il reste aussi volumineux avec toujours 0^m41 de tour de cou, mais il n'a plus la consistance première. Le malade se trouve soulagé. Il continuera le même traitement.

Ce sont là des observations d'attente, elles doivent être suivies et complétées. Elles montrent qu'il y a là une voie importante à suivre qui permettra de fixer les effets thérapeutiques, la posologie et le mode d'administration des extraits opothérapiques.

CONCLUSIONS

1° Pour la fabrication des produits opothérapiques, les organes doivent être aussitôt après la mort de l'animal, transportés au laboratoire et conservés jusqu'à préparation dans la glacière.

2° Il faut rompre définitivement avec des usages condamnés par la physiologie, avoir toujours présents à la mémoire les travaux du Professeur Gley qui montrent que l'activité spécifique des extraits opothérapiques diminue très rapidement et s'efface en deux à huit semaines.

3° On usera d'extraits frais préparés sur demande du médecin et dont la date sera indiquée par le pharmacien comme il est fait pour les sérums.

4° Par l'emploi des extraits frais on pourra écarter les causes d'erreur et régler définitivement la question de savoir quels extraits restent actifs quand ils sont pris par ingestion.

Vu Bon à imprimer :
Le Président de Thèse,
ACHARD.

Vu et PERMIS d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
APPELL.

Vu
Le Doyen,
ROGER.
